

# Tratamiento actual de los síndromes mieloplásicos. Ciclosporina A

Xavier López-Karpovitch\*

Departamento de Hematología y Oncología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SSA, Mexico D. F., México

## RESUMEN

*El trasplante de células hemopoyéticas en los SMD continúa siendo la terapia de elección en la mayoría de los SMD. Sin embargo, por razones conocidas esta modalidad terapéutica no está disponible en todos los pacientes. De ahí que el tratamiento inmunosupresor con CSA es un tratamiento recomendable en enfermos con SMD de riesgo bajo e intermedio-1, porque ofrece respuestas de alrededor de 60%.*

### Palabras clave:

*Trasplante, células hemopoyéticas, síndromes mielodisplásicos, ciclosporina A*

## SUMMARY

*Hematopoietic stem cell transplantation remains the first line therapy in most patients with myelodysplastic syndromes (MDS). However, due to known reasons, this therapeutic approach is not available for all patients. Thus, immunosuppressive treatment with cyclosporine A is recommended in MDS patients with low-risk and intermediate-1 risk because it offers an ~60% response.*

### Key words:

*Hematopoietic stem cell transplantation, myelodysplastic syndromes, cyclosporine A*

## Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de padecimientos clonales que resultan de alteraciones genéticas y epigenéticas, tanto en células tallo hemopoyéticas como en progenitores eritroides, granulomonocíticos y megacariocíticos. El incremento de la apoptosis en médula ósea (MO), los cambios citomorfológicos displásicos en MO y sangre, así como la hemopoyesis ineficaz que conlleva a grados variables y combinaciones de anemia, neutropenia y trombocitopenia, definen a los SMD.<sup>1</sup> El diagnóstico de los SMD es citomorfológico y descansa en gran medida en descartar deficiencias (hierro, folatos, vitamina B12), procesos mórbidos (hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia diseritropoyética congénita), infecciones (parvovirus B19), uso de fármacos (alquilantes, antagonistas del ácido fólico, citocinas hemopoyéticas, cloranfenicol), así como exposición a agentes químicos (arsénico, metales pesados) y físicos (radioterapia), debido a que éstos pueden inducir cambios hematológicos que remedan a los SMD.<sup>2</sup> Los criterios más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la clasificación de los SMD<sup>3</sup> se muestran en el Cuadro I.

Debido a las evidencias clínicas y experimentales que sugieren la participación anormal del sistema inmune en la fisiopatología de los SMD y a la disponibilidad en nuestro medio

de ciclosporina A (CSA), en esta sección se presenta información relativa al uso de este inmunosupresor en el tratamiento de los SMD. La CSA, al unirse a la calcineurina, produce inhibición rápida y profunda en la producción de IL-2 principalmente por los linfocitos T cooperadores, bloqueando la activación de las células T y ejerciendo así su efecto inmunosupresor.

En 1991, médicos suizos encontraron en tres pacientes con anemia refractaria (AR) y cariotipo normal, mejoría significativa de las citopenias con la administración de CSA.<sup>4</sup> A este primer informe le siguió otra publicación de 1993 en donde un enfermo también con AR presentó respuesta completa con CSA.<sup>5</sup> Cinco años después, se publicaron los resultados del primer trabajo prospectivo de CSA en 16 pacientes con (AR) y uno con anemia refractaria con exceso de blastos (AREB). Sólo 84% de ellos mostraron algún tipo de respuesta independientemente de la abundancia celular de la MO (hipo, normo o hiper celular) y todos los enfermos dependientes de transfusión dejaron de requerir paquete globular. Cuatro pacientes (23%) alcanzaron respuesta completa trilineal.<sup>6</sup> En un estudio multicéntrico japonés<sup>7</sup> que incluyó 47 enfermos con AR, 1 con anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA) y 2 con AREB y con los siguientes grupos de riesgo:<sup>8</sup> riesgo bajo, 4; intermedio-1, 41; intermedio-2, 5, se encontró 60% de respuestas hematológicas calificadas de acuerdo a criterios

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Xavier López-Karpovitch. Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga N° 15, Col. Sección XVI, 14000 México D. F., México. Tel: (55) 5487 0900, Ext. 2700/2704, Fax. (55) 5655 6062. Correo electrónico: xlopezk@quetzal.innsz.mx

**Cuadro I. Hallazgos en sangre y médula ósea en síndromes mielodisplásicos de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.**

| Enfermedad   | Sangre  | Médula ósea  |
|--|---|--|
| Citopenias refractarias con displasia de unilínea (CRDU)<br>• Anemia refractaria<br>• Neutropenia refractaria<br>• Trombocitopenia refractaria | Citopenia o bicitopenia*<br>Sin o <1% blastos <sup>2</sup>                                      | Displasia (≥10% de las células) única<br>Blastos <5%<br>Sideroblastos en anillo <15%                         |
| Anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)  | Anemia<br>Sin blastos   | Sideroblastos en anillo ≥15%<br>Sólo displasia eritroide<br>Blastos <5%                                      |
| Citopenia refractaria con displasia de multilineaje (CRDM)   | Citopenia(s)<br>Sin o <1% blastos**<br>Sin cuerpos de Auer<br>Monocitos <1x10 <sup>9</sup>      | Displasia ≥2 líneas mieloides<br>Blastos <5%<br>Sin cuerpos de Auer<br>Sideroblastos en anillo ±15%          |
| Anemia refractaria con exceso de blastos-1 (AREB-1)  | Citopenia(s)<br>Blastos <5% <sup>2</sup><br>Sin cuerpos de Auer<br>Monocitos <1x10 <sup>9</sup> | Displasia única o múltiple<br>Blastos 5-9% <sup>2</sup><br>Sin cuerpos de Auer                               |
| Anemia refractaria con exceso de blastos-2 (AREB-2)  | Citopenia(s)<br>Blastos 5-19%<br>Cuerpos de Auer ±***<br>Monocitos <1x10 <sup>9</sup>           | Displasia única o múltiple<br>Blastos 10-19%<br>Cuerpos de Auer ±  |
| Síndrome mielodisplásico inclasificable (SMD-In)   | Citopenias<br>Blastos ≤1% <sup>2</sup>  | Displasia en <10% de las células en una o más líneas mieloides<br>Anormalidades citogenéticas<br>Blastos <5% |
| SMD asociado con delección aislada del cromosoma 5q; del (5q)  | Anemia<br>Cuenta plaquetaria normal o aumentada<br>Sin o <1% blastos                            | Displasia megacariocítica<br>Displasia eritroide ± del (5q)<br>Sin cuerpos de Auer                           |

\* Los casos con pancitopenia serán clasificados como SMD-In.

\*\* Si en médula ósea los blastos son <5% y en sangre los blastos son 2-4%, el diagnóstico será AREB-1. Los casos con CRDU y CRDM con 1% de blastos en sangre serán clasificados como SMD-In.

\*\*\* Los casos con cuerpos de Auer y <5% blastos en sangre y <10% blastos en médula ósea serán clasificados como AREB-2.

internacionales.<sup>9</sup> Todas las respuestas correspondieron a pacientes con AR, ninguno con ARSA y AREB respondió a CSA. El análisis estadístico mostró mejores respuestas ( $p < 0.05$ ) en enfermos con cariotipo de buen pronóstico y con riesgo bajo o intermedio-1, así como con HLA tipo DRB1\*1501. Otro estudio japonés<sup>10</sup> encontró 62.5% y 33.3% de respuestas en 64 pacientes con AR y en 6 AREB, respectivamente. Además, el análisis univariado reveló que las dosis de CSA >5mg por día y el inicio temprano de la terapia favorecieron las tasas de respuesta. Los ensayos clínicos más recientes informan respuestas a CSA que oscilan entre el 52.6% y 68%.<sup>11-13</sup> Ishikawa et al.<sup>13</sup> encontraron que los enfermos con SMD y presencia de clones de hemoglobinuria paroxística nocturna presentan con mayor frecuencia respuesta plaquetaria asociada al tratamiento con CSA.

La supresión de la hemopoyesis en los SMD está mediada, entre factores, por un incremento en el número de células CD4<sup>+</sup> productoras de gamma interferón (IFN- $\gamma$ ) y la CSA disminuye la producción de IFN- $\gamma$  revirtiendo la supresión hemopoyética en pacientes con SMD.<sup>14</sup>

El trasplante de células hemopoyéticas continúa siendo la terapia de elección en la mayoría de los SMD. Sin embargo, por razones ampliamente conocidas, esta modalidad terapéutica no está disponible para todos los pacientes. De ahí que el tratamiento inmunosupresor con CSA es un tratamiento recomendable en enfermos con SMD de riesgo bajo e intermedio-1 porque ofrece respuestas de alrededor de 60%.

## Referencias

1. Nimer SD. MDS: A stem cell disorder- But what exactly is wrong with the primitive hematopoietic cells in this disease? In: Hematology 2008. Ed. Gewirtz AM. p. 43-51.
2. Vardiman JW. Hematopathological concepts and controversies in the diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. In: Hematology 2006. Ed. Berliner N. p. 199-204.
3. Brunning RD, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Eds. Swerdlow SH, et al. IARC Press: Lyon; 2008. p. 88-93.
4. Miescher PA, et al. Autoimmune myelodysplasias. Sem Hematol 1991;28:322-330.
5. Muller EW, et al. Successful immunosuppressive treatment after failure of

- erythropoietin therapy in two subjects with refractory anaemia. *Br J Haematol* 1993;83:171-172.
6. **Jonášová A, et al.** Cyclosporine A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 1998;100:304-309.
  7. **Shimamoto T, et al.** Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. *Leuk Res* 2003;27:783-788.
  8. **Greenberg P, et al.** International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-2088.
  9. **Cheson BD, et al.** World Health Organization (WHO) International Working Group. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000;96:3671-3674.
  10. **Ogata M, et al.** Response to cyclosporine therapy in patients with myelodysplastic syndromes: a clinical study of 12 cases and literature review. *Int J Hematol* 2004;80:35-42.
  11. **Dixit A, et al.** Cyclosporine A in myelodysplastic syndrome: a preliminary report. *Ann Hematol* 2005;84:565-568.
  12. **Suchang C, et al.** Treatment of myelodysplastic syndrome with cyclosporin A. *Int J Hematol* 2007;85:11-17.
  13. **Ishikawa T, et al.** A prospective study of cyclosporine A treatment of patients with low-risk myelodysplastic syndrome: presence of CD55<sup>+</sup>CD59<sup>-</sup> blood cells predicts platelet response. *Int J Hematol* 2007;86:150-157.
  14. **Selleri C, et al.** Effects of cyclosporine on hematopoietic and immune functions in patients with hypoplastic myelodysplasia. In vitro and in vivo studies. *Cancer* 2002;95:1911-1922.